

**Der Einfluß oraler Zufuhr von Saccharose oder Maltose
auf Harnsäurespiegel im Blut und
Harnsäureausscheidung im Urin des Menschen**

Hans-Jürgen Raven

1976

Aus der Poliklinik der Universität M ü n c h e n

Vorstand: Prof. Dr. N. Zöllner

Der Einfluss oraler Zufuhr
von Saccharose oder Maltose auf
Harnsäurespiegel im Blut und Harnsäure-
ausscheidung im Urin des Menschen

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der

Z A H N H E I L K U N D E

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

H a n s - J ü r g e n R a v e n

aus Braunschweig

1976



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter : Priv. Doz. Dr. G. Wolfram

Mitberichterstatter : Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 6. April 1976

INHALTSVERZEICHNIS

- I. Einleitung
- II. Methode
 - a. Allgemeines
 - b. Versuchspersonen
 - c. Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung
 - d. Ermittlung der Harnsäurekonzentration
 - 1. Allgemeines
 - 2. Praktische Durchführung
 - e. Berechnung
- III. Ergebnisse
 - A. Serum
 - B. Harn
- IV. Diskussion
- V. Zusammenfassung
- VI. Literaturverzeichnis

I. Einleitung

Die Beziehung zwischen Gicht und erhöhter Harnsäurekonzentration im Blut wurde vor etwa 120 Jahren von G a r r o d aufgeklärt (19). Weitergehende Untersuchungen zeigten, daß bei Umstellung auf purinfreie Ernährung ein deutlicher Abfall der Harnsäurekonzentration im Blut auftritt (12,29).

Für die Stoffwechselstörung bei Gicht gibt es heute zwei Hypothesen. Es hat sich gezeigt, daß durch Ausfall einer Rückkoppelungshemmung von Enzymen der Purinsynthese es zu einer erhöhten Synthese von Harnsäure kommen kann. Andererseits wird auch ein Defekt in der Niere für die Entstehung von Hyperurikämie und Gicht verantwortlich gemacht (24).

Nachdem bereits gezeigt wurde, daß parenterale Zufuhr von Fructose zu einem Harnsäurespiegelanstieg führt, war es Ziel der hier durchgeführten Untersuchung, an gesunden Versuchspersonen festzustellen, welchen Einfluß eine orale Kohlenhydratzufuhr - hier Saccharose bzw. Maltose - auf den Harnsäurestoffwechsel ausübt.

II. Methode

a. Allgemeines

Die Harnsäure resultiert aus der Zufuhr purinhaltiger Nahrung (exogen), aus dem Abbau der Nukleotide und der direkten Synthese aus einfachen stickstoffhaltigen Verbindungen (19).

Um einen konstanten, regulierten Wert der Harnsäurekonzentration zu erhalten, ist es notwendig, eine genau festgelegte und reproduzierbare Nahrung den Versuchspersonen zuzuführen.

b. Versuchspersonen

Zu diesem Versuch wurden sieben Studenten männlichen Geschlechts herangezogen. Die Versuchspersonen waren gesund, hatten annähernd Normalgewicht und gehörten der Altersklasse 20 bis 30 Jahre an.

Um die normale durchschnittliche Kalorienaufnahme und den Kalorienbedarf der Versuchspersonen zu ermitteln, wurde für eine Zeit von sieben Tagen ein Protokoll der Nahrungsaufnahme durchgeführt und daraus die Kalorienaufnahme berechnet. Dies hatte den Zweck, bei der prakti-

schen Versuchsdurchführung das Gewicht der Versuchspersonen durch eine entsprechende Kalorienzufuhr konstant zu halten.

c. Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung

Die Versuchsdauer betrug insgesamt 44 Tage; zusätzlich sieben Tage Vorversuch zur Bestimmung der Kalorienaufnahme. Die Versuchszeit wurde unterteilt in vier Perioden. Die folgende Tabelle gibt Zeitdauer der Perioden sowie nähere Bezeichnung der Versuchsnahrung an.

Tabelle 1

1.Periode 7 Tage	2.Periode 15 Tage	3.Periode 7 Tage	4.Periode 15 Tage
Normal- Diät	KH-reiche Diät	Normal- Diät	KH-reiche Diät

Während der Versuchszeit wurden für die Zufuhr von KH - reicher Diät die Disaccharide Saccharose bzw. Maltose verwendet.

Um einen Vergleichswert zu erhalten, wurden die Versuchspersonen in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt während der 2. Periode ausschließlich Saccharose als Kohlenhydratanteil, die zweite Gruppe hingegen Maltose. In der 4. Periode wurde umgekehrt verfahren.

Für die 1. und 3. Periode fand das Kohlenhydrat Maltodextrin, ein Oligomer der Glucose, Verwendung.

Der Fettanteil der Nahrung setzte sich aus Butter, Olivenöl und Safloröl zusammen. Er wurde während der Perioden KH - reicher Diät zu einem großen Teil durch die oben erwähnten Zucker Saccharose oder Maltose ersetzt.

Die Eiweißzufuhr wurde während der gesamten Versuchsdauer ziemlich konstant gehalten. Zur Verwendung kam das Eiweißpulver 'Hyperprotidine' der Firma Guigoz, Paris. Es besteht aus Casein, Milchalbumin und Milchglobulin und enthält keine Lactose.

Die folgende Tabelle vermittelt einen Überblick über die Anteile der Diät an Eiweiß, Fett und Kohlenhydrat während der einzelnen Perioden.

Tabelle 2 (Angaben in kcal %)

1.u.3.Periode 'Normaldiät'	2.bzw.4.Periode 'Saccharose'	2.bzw.4.Periode 'Maltose'
Eiweiß 14,3%	Eiweiß 13,9%	Eiweiß 14,3%
Fett 44,4%	Fett 7,0%	Fett 7,2%
Kohlen- hydrat 41,3%	Kohlen- hydrat 79,1%	Kohlen- hydrat 78,5%

Außer diesen Bestandteilen enthielt die Diät während der gesamten Versuchsdauer die gleichbleibende Menge Kochsalz, Kaliumchlorid und Cholesterin.

Tabelle 3 zeigt die Zusammensetzung der Diät während der einzelnen Perioden des Versuches. Die Werte sind in Gramm angegeben und ergeben einen Gesamtkalorienwert von rund 3000 kcal. Mit 1000 ml Wasser wurden die Bestandteile der Diät zu einem Brei verarbeitet.

Tabelle 3

Nährstoffe	1.u.3.Per. Norm.Diät	2.bzw.4.Per. Saccharose	2.bzw.4.Per. Maltose
Hyperpro- tidine	114,0	114,0	114,0
Maltodex- trin	345,0	-	-
Maltose	-	-	587,0
Saccharose	-	589,0	-
Butter	75,0	12,8	12,8
Olivenöl	57,2	9,8	9,8
Safloröl	14,0	3,0	3,0
NaCl	2,0	2,0	2,0
KCl	1,0	1,0	1,0
Cholesterin	0,52	0,52	0,52

Die Nahrungsaufnahme erfolgte in der Weise, daß der Brei in drei gleichgroße Portionen aufgeteilt wurde, die nach Möglichkeit jeweils morgens, mit- tags und abends oder aber gleichmäßig über den Tag verteilt aufzunehmen waren. Dabei nahmen die Versuchspersonen A, B und C während der 2. Peri-

ode Saccharose als Kohlenhydratanteil zu sich, während die Versuchspersonen D, E, F und G während dieser Periode Maltose als Kohlenhydratanteil erhielten. In der 4. Periode wurde umgekehrt verfahren.

Um nahrungsbezogene exogene Einflüsse in kalorischer Hinsicht zu vermeiden, durften nur Wasser, Mineralwasser (Fa. Überkinger), schwarzer Tee oder Kaffee getrunken werden.

Zur Vermeidung von Hypovitaminosen nahm jede Versuchsperson täglich eine Kapsel *S u p r a - d y n* (Hoffmann - La Roche) zu sich. Dieses Präparat enthält elf Vitamine, vier Mineralien und drei Spurenelemente.

Die tatsächlich aufgenommene Nahrungsmenge wurde genau festgehalten, ebenso die Menge des ausgeschiedenen Urins. Ferner wurden die Faeces in verschiedenen Abständen bakteriologisch untersucht, um eventuelle negative Auswirkungen dieser Ernährung auf die Darmflora rasch zu erkennen.

Zur Bestimmung der einzelnen Blutwerte wurde durchschnittlich alle drei Tage jeder Versuchs-

person morgens venöses Nüchternblut entnommen. Nach der Serumgewinnung durch Zentrifugieren wurde die Harnsäurekonzentration sofort oder zum Teil auch nach einigen Tagen bestimmt. Hierzu wurde eine entsprechende Menge Serum eingefroren und am Tag der Bestimmung bei Zimmertemperatur aufgetaut.

Zur Bestimmung der Harnsäurekonzentration im Urin wurde von der täglichen Ausscheidungsmenge ein Teil - etwa 20 ml - gesammelt und eingefroren. Nach Abschluß des Versuches wurde nach Auftauen die Konzentration an Harnsäure wie beim Serum enzymatisch bestimmt.

d. Ermittlung der Harnsäurekonzentration

1. Allgemeines

Zur Ermittlung der Harnsäurekonzentration wurde die von N. Zöllner entwickelte modifizierte enzymatische Harnsäurebestimmungsmethode gewählt (32).

Die ältere Methode nach Heilmeyer und Krebs, bei der Phosphorwolframsäure von Harnsäure reduziert wird, erlaubt keine exakte quantitative Bestimmung; die Werte liegen zum Teil um ein Drittel höher als bei der hier verwendeten Methode (14).

Die Bestimmung nach Kalckar und Shafran mit ihrer Weiterentwicklung durch Poulsen und Praetorius erfordert einen relativ hohen Zeitaufwand und ist für Routinemessungen nicht geeignet (32).

Die enzymatische Harnsäurebestimmung beruht auf dem Abbau der Harnsäure zu Allantoin durch das Enzym Uricase. Mit der Umwandlung verschwindet die typische Absorptionsbande bei 293 m μ . Unter Zusatz des unten angegebenen Puffers beträgt der Extinktionsabfall 0,0745 für eine Harnsäurekonzentration von 1 μ g/ml bei einer Schichtdicke von 1 cm.

Als Meßsubstanzen fanden Verwendung:

Glycin - Puffer - Stammlösung von 0,66 m und einem pH von 9,3. Mit Chloroformzusatz ist diese Stammlösung im Kühlschrank einige Zeit haltbar. Für die einzelnen Messungen wird die Glycin - Puffer - Stammlösung mit bidestilliertem Wasser 1 : 10 verdünnt (Glycin - Puffer - Gebrauchslösung). Für eine Bestimmungsreihe darf jeweils nur dieselbe Glycin - Puffer - Gebrauchslösung verwendet werden.

Enzympräparat: Hier wurde das Enzym Uricase der Firma Leo Pharmaceutical Products (Ballerup/Dänemark) eingesetzt.

Dieses Enzym wird aus Schweineleber gewonnen, wobei das Enzym isoliert und gereinigt wird, bis eine passend hohe Stärke und niedrige Eigenextinktion erzielt worden ist. Es ist in einer Ampulle erhältlich.

Zunächst wird der Inhalt einer Ampulle in 0,25 ml Glycin - Puffer - Gebrauchslösung aufgelöst (Uricasestammlösung). Diese Lösung ist im Kühlschrank laut Herstellerangabe etwa 14 Tage haltbar.

Für die Messung wird die benötigte Menge Uricase-

stammlösung mit der Glycin - Puffer - Gebrauchs-
lösung 1 : 100 verdünnt. Dabei liegt die Eigen-
extinktion zwischen 0,010 und 0,015.

2. Praktische Durchführung

Von jeder Versuchsperson wurden 10 ml venöses
Nüchternblut entnommen, das nach der Gerinnung
zentrifugiert wurde, um das Serum zu gewinnen.
Pro Versuchsperson wurden jeweils 0,4 ml Serum
mit 9,6 ml Glycin - Puffer - Gebrauchslösung ver-
setzt. Da die Harnsäure im alkalischen Milieu
leicht an der Luft oxidiert, war es notwendig,
die weiteren Bestimmungsschritte zügig durchzu-
führen.

Zunächst wurde der Ansatz für die Eigenextink-
tion des Enzyms hergestellt. Dazu wurden 2 ml
Glycin - Puffer - Gebrauchslösung mit 1 ml Uri-
casegebrauchslösung versetzt (a); ferner fanden
3 ml Glycin - Puffer - Gebrauchslösung Verwen-
dung (b).

Für die Bestimmung des Extinktionsabfalles im
Serum wurden 2 ml verdünntes Serum mit 1 ml
Glycin - Puffer - Gebrauchslösung versetzt (c);
zusätzlich wurden 2 ml verdünntes Serum mit 1 ml

Uricasegebrauchslösung gemischt (d).

Für die Ermittlung der Harnsäurekonzentration im Urin wurde analog verfahren. Eine aus praktischen Erwägungen stärkere Verdünnung (0,1 ml Urin auf 1 : 100 verdünnt) mußte lediglich in der Berechnung entsprechend berücksichtigt werden.

Die Analysen wurden nach ausreichender Durchmischung bei 293 m μ in 10 mm Quarzküvetten im Zeiss - Photometer M 4 Q III durchgeführt.

Hierfür wurde zur Bestimmung der Eigenextinktion des Enzyms (a) gegen (b) als Nullwert abgelesen. Für die Extinktionsabfallbestimmung im Serum bzw. Urin diente (d) als Nullwert gegen (c). Nach etwa fünf Minuten wurde die Messung wiederholt, um festzustellen, ob die Enzymreaktion abgeschlossen war. Dabei durfte sich die Extinktion in diesem Zeitraum nicht verändert haben.

Die gesamte Bestimmung wurde als Doppelbestimmung durchgeführt, um eventuelle Ansatz- und Meßfehler ausfindig zu machen.

Da der Leerwert des Enzyms einen relativ großen Anteil des Gesamtwertes ausmacht, man direkt ab-

liest und die Oxidation der Harnsäure nicht völlig zu vermeiden ist, ist es notwendig, genauestens zu pipettieren, ein zuverlässiges, geeichtes Photometer zu verwenden und sämtliche Messungen zügig durchzuführen (14,32).

e. Berechnung

Harnsäure wird durch das Zusetzen von Uricase in Allantoin umgewandelt. Unter diesen Bedingungen verschwindet bei 293 m μ die typische Absorptionsbande. Zur Bestimmung des Extinktionskoeffizienten für 1 μ g/ml bei einer Schichtdicke von 1 cm setzt man 4 μ g Harnsäure 2 ml Glycin - Puffer - Gebrauchslösung und 1 ml Uricasegebrauchslösung zu. Nach einer Stunde liest man gegen eine Lösung aus 1 ml Uricasegebrauchslösung und 2 ml Glycin - Puffer - Gebrauchslösung ab. Dabei erhält man als Extinktionskoeffizienten einen Wert von $E_{293} = 0,0745$.

Bei der photometrischen Bestimmung der Harnsäurekonzentration wird die entsprechende Probenverdünnung ohne Uricasezusatz gegen die Probenver-

dünnung mit Uricasezusatz (= E.Serum bzw. E.Harn) abgelesen. Dabei muß, da nur die eine Lösung den Uricasezusatz enthält, die Eigenextinktion des Enzyms (E.Enzym) dieser Ablesung hinzugezählt werden. Daraus ergibt sich, daß die Harnsäurekonzentration dieser Summe proportional ist (E.Serum + E.Enzym bzw. E.Harn + E.Enzym) (32).

Unter Berücksichtigung des aufgerundeten Extinktionskoeffizienten $E_{293} = 0,075$ ergibt sich für die Konzentration im Versuchsansatz:

$$\frac{(E.Serum + E.Enzym)}{0,075} = \mu g/ml$$

Die Harnsäurekonzentration berechnet sich hieraus und unter Beachtung der gewählten Verdünnung wie folgt:

für Serum

$$\begin{aligned} & \frac{(E.Serum + E.Enzym) \times 3 \times 10 \times 100}{0,075 \times 2 \times 0,4 \times 1000} \\ &= \frac{(E.Serum + E.Enzym) \times 100}{2} \text{ mg\%} \end{aligned}$$

bzw. für Harn

$$\begin{aligned} & \frac{(E.Harn + E.Enzym) \times 3 \times 10 \times 100}{0,075 \times 2 \times 0,1 \times 1000} \\ &= \frac{(E.Harn + E.Enzym) \times 40}{0,2} \text{ mg\%} \end{aligned}$$

Vor allem durch die günstig gewählten Verdünnungen erlaubt diese von N. Zöllner entwickelte Methode eine rasche Auswertung der Meßergebnisse, was für die klinische Routine unerlässlich ist.

Die Berechnung der Mittelwerte der Harnsäurekonzentrationen im Serum bzw. im Urin wird nach der Formel des arithmetischen Mittelwertes

$$\bar{x} = \frac{\sum (x)}{n}$$

durchgeführt.

III. Ergebnisse

A. Serum

Die im folgenden aufgeführte Tabelle vermittelt einen Überblick über die während des Versuches ermittelten Werte des Harnsäurespiegels im Serum.

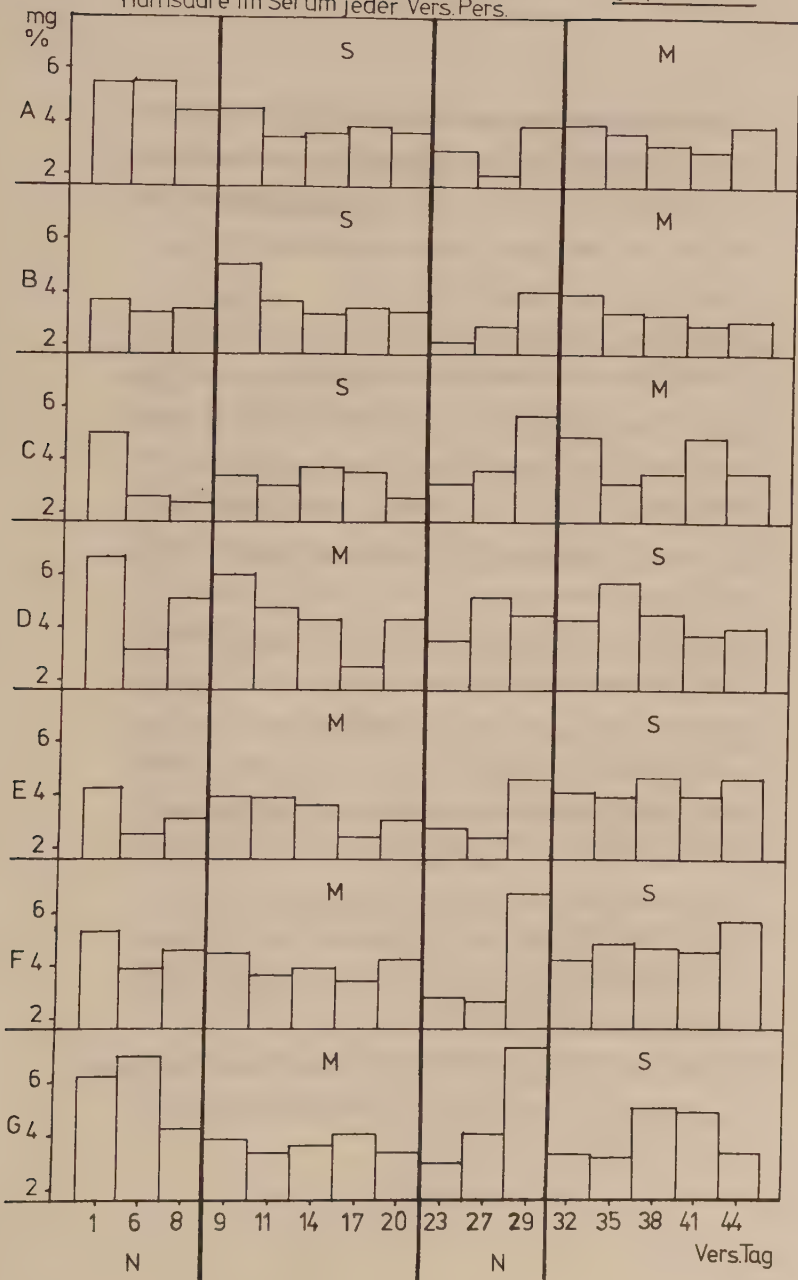
Tabelle 4 (Angaben in mg%)

Nahrungsform	Vers. s. Tg.	HS - Konz. im Serum der Vers. pers.						
		A	B	C	D	E	F	G
Norm. diät = N	1	5,500	3,750	4,950	6,625	4,375	5,375	6,250
	6	5,575	3,200	2,575	3,200	2,575	3,950	7,450
	8	4,475	3,225	2,350	5,100	3,100	4,600	4,350
A, B, C = S D, E, F, G = M	9	4,500	5,000	3,375	6,000	4,000	4,500	3,875
	11	3,500	3,625	3,000	4,750	4,000	3,750	3,375
	14	3,625	3,125	3,750	4,250	3,750	3,875	3,625
	17	3,900	3,375	3,525	2,525	2,525	3,400	4,150
	20	3,750	3,250	2,500	4,375	3,125	4,250	3,375
Norm. diät = N	23	3,000	2,125	3,000	3,625	2,875	2,875	3,000
	27	2,150	2,775	3,650	5,025	2,525	2,775	4,150
	29	4,000	4,000	5,750	4,500	4,625	6,750	7,375
A, B, C = M D, E, F, G = S	32	4,000	3,875	4,875	4,250	4,125	4,250	3,375
	35	3,750	3,250	3,125	5,750	4,000	4,875	3,250
	38	3,250	3,125	3,500	4,500	4,750	4,625	5,125
	41	3,000	2,750	4,875	3,625	4,000	4,500	4,875
	44	3,875	2,875	3,500	4,000	4,625	5,625	3,375

(S = Saccharose; M = Maltose)

Harnsäure im Serum jeder Vers. Pers.

graph. Darst. 1



Die vorstehende graphische Darstellung 1, erstellt aus den Werten der Tabelle 4, zeigt eine vergleichende Übersicht der Harnsäurekonzentrationen (in mg%) der Versuchspersonen über die gesamte Versuchsdauer.

Daraus ist ersichtlich, daß sich die Harnsäurekonzentration im Serum der Versuchspersonen zwischen dem Maximalwert 7,450 mg% und dem Minimalwert von 2,125 mg% (Vers.pers. G 6.Tag bzw. Vers.pers. B 23.Tag) bewegt. Diese Werte übersteigen die von deutschen Autoren angegebenen Werte nur geringfügig (4,14,23,32). Dies gilt sowohl für ihre Begrenzung nach oben als auch für die nach unten. Allerdings ist bei dem Maximalwert von 7,450 mg% zu beachten, daß nur bei einer Versuchsperson (Vers.pers. G) ein Anstieg der Harnsäurekonzentration über 7 mg% zu verzeichnen ist.

Die anschließende Tabelle 5 zeigt die Mittelwerte der Harnsäurekonzentration der einzelnen Versuchspersonen während der jeweiligen Perioden des Versuches.

Diese Berechnung soll dazu dienen, einen anschaulicheren Überblick über die Veränderungen der

Harnsäurespiegel unter der Einwirkung der verschiedenen Kohlenhydrate bzw. der Normaldiät zu verschaffen.

Tabelle 5 (Angaben in mg%)

Nahrungsform	VERSUCHSPERSONEN						
	A	B	C	D	E	F	G
Norm. diät	5,183	3,392	3,292	4,975	3,350	4,642	6,017
A,B,C = S D,E, F,G = M	3,712	3,484	3,192	4,254	3,379	3,775	3,567
Norm. diät	3,080	3,388	4,700	4,763	3,575	4,763	5,763
A,B,C, = M D,E, F,G = S	3,575	3,175	3,975	4,425	4,300	4,775	4,000

(Mittelwerte der Harnsäurekonzentration im Serum der einzelnen Versuchspersonen während der verschiedenen Versuchsperioden)

Die aus Tabelle 5 entwickelte graphische Darstellung 2 erlaubt einen direkten Vergleich zwischen den Mittelwerten der Harnsäurekonzentration bei den einzelnen Versuchspersonen während der Perioden des Versuches.

Das bedeutet, daß jeweils für jede Versuchsperson nebeneinandergestellt werden:

Periode der Normaldiät (N_1),

Periode der Saccharose - Belastung (S),

Periode der Normaldiät (N_1),

Periode der Maltose - Belastung (M).

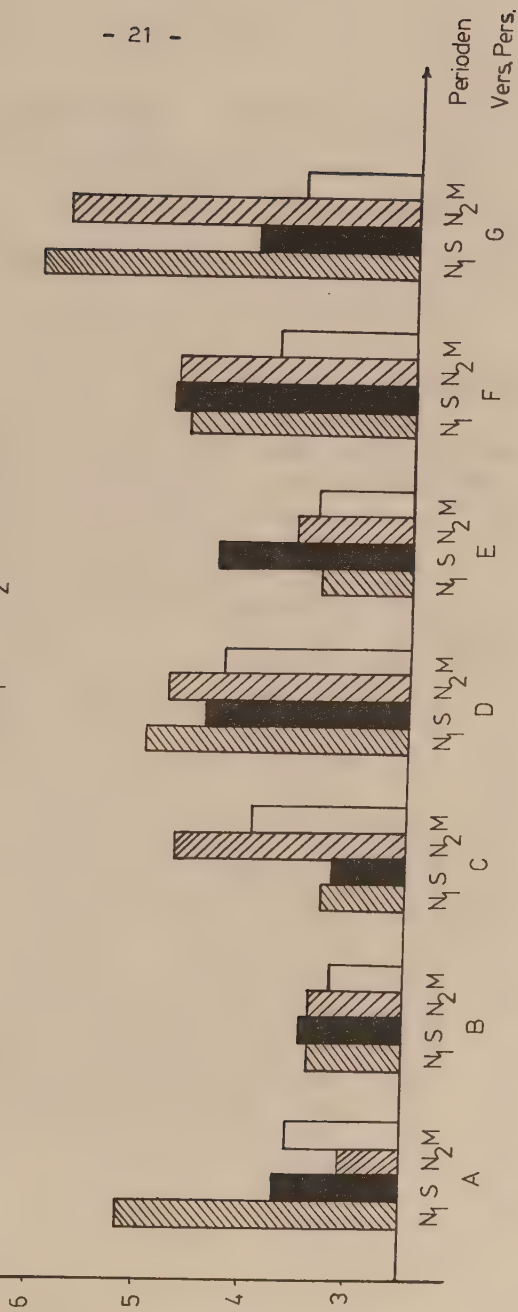
Aus der graphischen Darstellung 2 wird ersichtlich, daß ein Unterschied in der Serumharnsäurekonzentration besteht. Dabei weichen die Ergebnisse der Versuchsperson G von denen der anderen Personen ab.

Es ist zu erkennen, daß während der Formeldiät mit Maltose der Harnsäurespiegel niedriger liegt. Eine Ausnahme macht hierbei allerdings die Versuchsperson C, die ein umgekehrtes Ergebnis aufweist, also eine höhere Harnsäurekonzentration im Serum bei Maltosezufuhr zeigt.

Mittelwerte der Harnsäurekonzentration
der einzelnen Perioden
(Serum)

 Maltose
 Saccharose (je 15 Tage)
 Normaldiät (N)
1 (je 7 Tage)

mg%



graph. Darst. 2

B. Harn

Die nachstehende Tabelle vermittelt einen Überblick über die täglich ausgeschiedene Harnsäuremenge im Urin.

Tabelle 6 (Angaben in mg/d)

Nahrungsform	Vers. Tag	HS - Menge im Urin jeder Vers.pers.						
		A	B	C	D	E	F	G
Norm. diät	1	594	308	450	710	782	803	331
	2	537	457	535	500	459	518	387
	3	378	550	353	538	384	456	406
	4	608	764	312	869	373	552	487
	5	570	1298	198	913	277	461	248
	6	756	330	465	269	648	502	360
	7	473	658	409	383	389	442	273
A,B,C = S D,E, F,G = M	8	406	421	413	397	515	577	301
	9	484	333	230	370	429	302	315
	10	564	612	164	550	372	444	508
	11	428	960	176	442	77	470	487
	12	296	678	571	504	562	413	508
	13	652	714	454	692	424	570	713
	14	383	543	280	83	308	210	422
	15	216	160	549	371	401	478	155
	16	415	320	227	285	326	641	240
	17	362	475	510	248	330	858	127
	18	406	287	429	390	204	864	724
	19	600	335	425	322	520	593	332

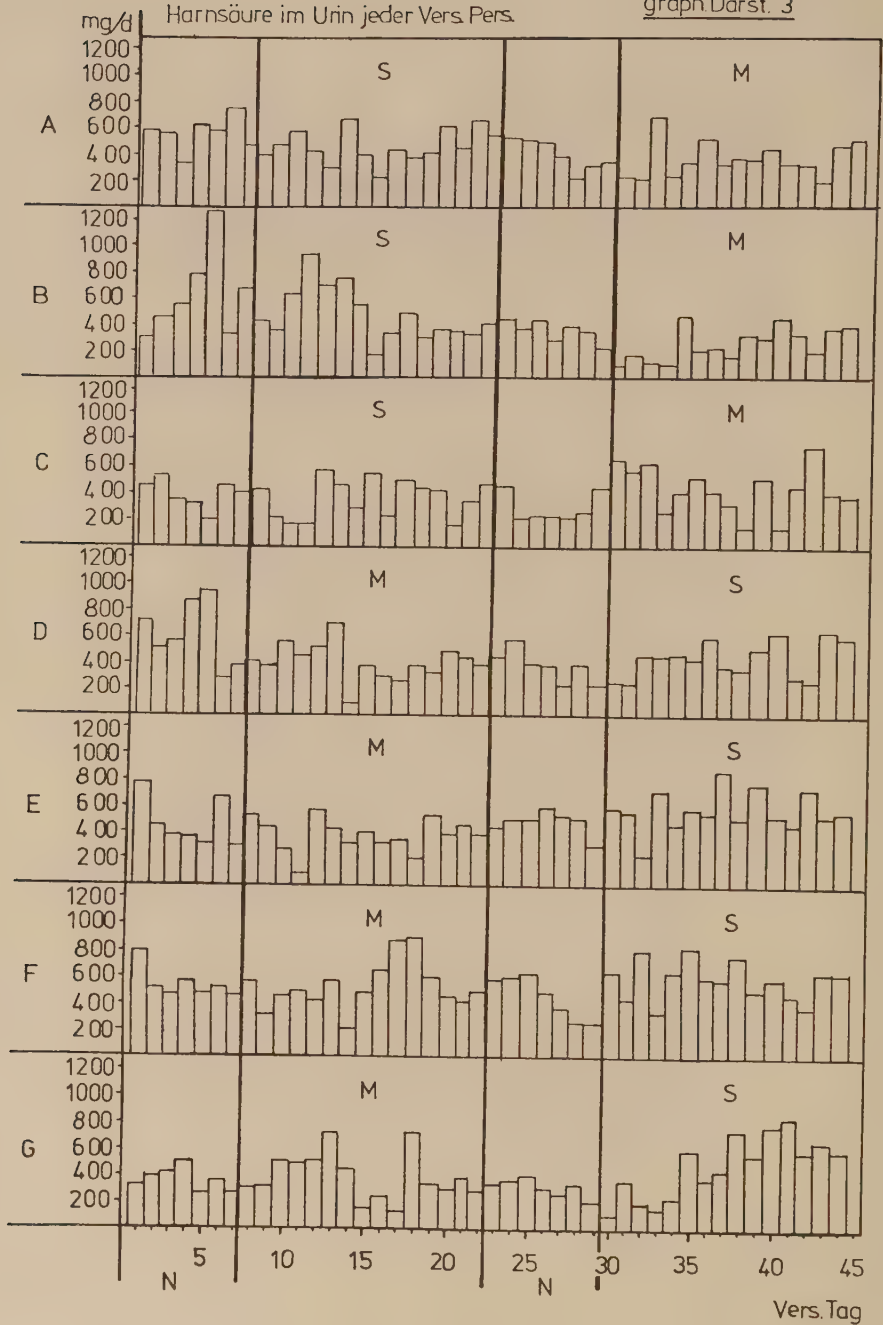
Tabelle 6 -Fortsetzung- (Angaben in mg/d)

Nahrungsform	Vers. Tag	HS - Menge im Urin jeder Vers.pers.						
		A	B	C	D	E	F	G
A,B,C = S D,E, F,G = M	20	435	333	169	493	396	440	305
	21	657	313	342	432	468	403	372
	22	544	400	475	390	389	484	288
Norm. diät	23	530	441	449	442	440	569	348
	24	506	354	225	572	500	589	381
	25	486	430	230	399	486	600	405
	26	368	273	244	389	595	462	308
	27	224	382	224	226	521	363	242
	28	300	349	265	366	497	265	319
	29	343	201	449	216	295	252	203
A,B,C = M D,E, F,G = S	30	221	86	665	246	586	621	106
	31	210	165	561	241	558	422	354
	32	651	93	630	446	220	792	182
	33	211	87	255	444	701	305	143
	34	319	455	416	464	470	622	211
	35	502	178	524	407	588	821	589
	36	292	187	425	580	545	580	390
	37	339	155	313	367	864	595	437
	38	348	303	137	336	506	745	726
	39	415	273	515	506	782	496	550
	40	315	448	147	604	525	578	770
	41	291	318	468	287	453	454	823
	42	165	174	739	254	735	371	576
	43	437	370	402	630	522	644	641
	44	450	392	383	597	544	617	586

(S = Saccharose; M = Maltose)

Harnsäure im Urin jeder Vers. Pers.

graph. Darst. 3



Die vorstehende, aus Tabelle 6 erstellte graphische Darstellung 3 zeigt eine vergleichende Übersicht der täglich ausgeschiedenen Harnsäuremenge im Urin (in mg/d) der einzelnen Versuchspersonen über die gesamte Versuchsdauer. Aus ihr ist ersichtlich, daß die täglich ausgeschiedene Menge an Harnsäure sich in den in der Literatur angegebenen Grenzen von 0,08 g/d bis 1,0 g/d (11,17,23,25) bewegt.

Die Mittelwerte der Harnsäureausscheidung im 24 - Stunden - Urin der einzelnen Versuchspersonen während der verschiedenen Perioden gibt nachstehende Tabelle 7 an.

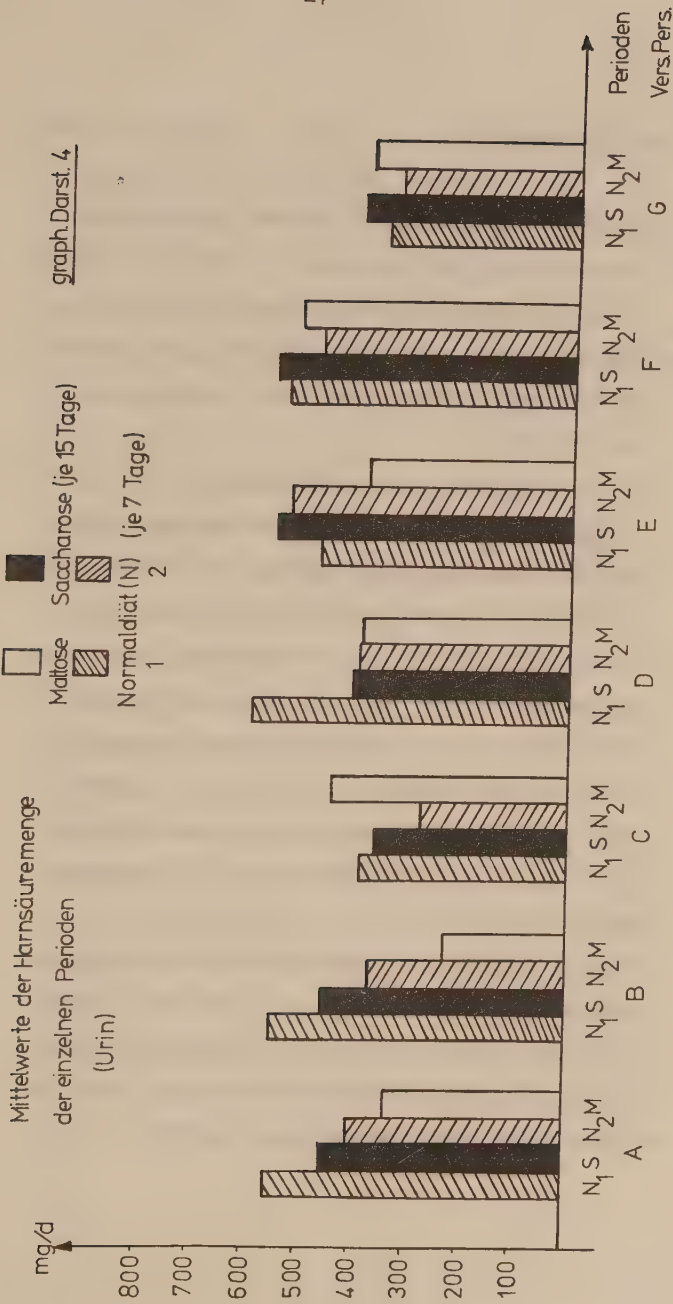
Tabelle 7 (Angaben in mg/d)

Nahrge. form	Versuchspersonen						
	A	B	C	D	E	F	G
Norm. diät	559	553	389	597	473	533	356
A,B,C = S D,E,F,G = M	448	459	361	398	381	516	386
Norm. diät	402	371	273	399	523	474	334
A,B,C = M D,E,F,G = S	337	233	443	402	557	553	401

(Mittelwerte der Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin)

Die graphische Darstellung 4 aus den Werten der Tabelle 7 erlaubt bei jeder Versuchsperson einen direkten Vergleich der Ergebnisse in den einzelnen Versuchsperioden.

Aus ihr ist ersichtlich, daß bei der Belastung mit dem Disaccharid Saccharose ein Anstieg der Harnsäuremenge im Urin pro Tag gegenüber der Periode der Maltosebelastung zu verzeichnen ist. Allerdings macht auch hier wieder die Versuchsperson C - ebenso wie bei den Serumwerten - eine Ausnahme. Sie weist umgekehrte Werte auf, das heißt eine höhere Harnsäuremenge bei Maltosebelastung und nicht, wie zu erwarten gewesen wäre, bei der Saccharosebelastung.



IV. Diskussion

Die beim Abbau von Nucleotiden freiwerdenden Purine können weiterverwendet werden oder auch völlig abgebaut werden. Geringe Mengen werden mit dem Harn direkt ausgeschieden (11), der weitaus größere Teil wird aber in Harnsäure umgewandelt.

Die Konzentrationen von Harnsäure im Plasma und Serum zeigen keinen signifikanten Unterschied (16). Die Konzentration von Harnsäure im Serum wird bestimmt von der Aufnahme von Harnsäurevorläufern mit der Nahrung, der endogenen Harnsäurebildung und der Ausscheidung. Die während des Versuches durchgeführten Belastungen mit verschiedenen Kohlenhydraten sollten zeigen, inwieweit diese zur Beeinflussung der Harnsäurekonzentration im Serum und Urin führen.

Die vor Beginn des Versuches gefundenen Ergebnisse stimmen zum großen Teil mit denen früherer Untersuchungen überein. Mikkelsen, Dodge und Valkenburg geben einen Mittelwert im Serum von $4,9 \pm 1,4$ mg% bei Männern an (20).

Hauge und Harvald nennen als Mittelwert 5,1 mg% bei Männern (13). Zöllner fand einen Wert zwischen 2,65 mg% und 6,8 mg%, Mittelwert 4,73 mg% (32).

Die Schwankungsbreite der im Versuch ermittelten Werte liegt zwischen 6,017 mg% und 3,080 mg% (vgl. Tabelle 5), was einem Mittelwert von 4,550 mg% entspricht.

Die Werte der Harnsäuremenge pro Tag im Urin entsprechen ebenfalls denen früherer Untersuchungen. In der Literatur findet man Werte zwischen 0,08 g/d und 1,0 g/d (11,18,23,25).

Bei purinfreier Diät, wie es die während des Versuches von den Versuchspersonen aufgenommene Nahrung war, wird ein Wert von 0,3 bis 0,6 g/d angegeben (4,11).

Die in diesem Versuch ermittelten Werte schwanken zwischen dem Maximum von 597 mg/d und 233 mg/d als Minimum, was einem Mittelwert von 415 mg/d entspricht. Dieser Wert stimmt sehr genau mit dem oben erwähnten Wert für purinfreie Ernährung überein.

Auch die erhöhte Harnsäurekonzentration bzw. -menge pro Tag bei Zufuhr von Saccharose (α -Glu-

copyranosido- β -fructofuranosid) entspricht den Erwartungen. Förster und Mehnert (10) sowie Emmerson (6) und Narrins, Weisberg und Myers (21) wiesen nach, daß nach hochdosierter Gabe von Fructose die Harnsäurekonzentration im Serum und Harn ansteigt. Dieser Anstieg ist allerdings durch Allopurinol (4-Hydroxy - 1 H-pyrazolo (3,4-d)-pyrimidin) zu hemmen (10).

Die Extremwerte im Serum und Harn der Versuchsperson G sind offenbar auf eine besondere Disposition dieser Versuchsperson zurückzuführen. Die bei der Versuchsperson C gefundene Umkehrung der Ergebnisse kann nicht ohne weiteres erklärt werden. Es besteht die Annahme, daß das besondere Gewichtsverhalten dieser Versuchsperson zu diesen Abweichungen geführt hat. Während die übrigen Versuchspersonen im Durchschnitt eine Differenz zwischen Maximal- und Minimalgewicht von 1,95 kg aufweisen, lag diese bei der Versuchsperson C bei 3,6 kg. Ein Zusammenhang zwischen Gewicht und Harnsäurekonzentration wird nur insofern anerkannt, als adipöse Personen eine erhöhte Konzentration an

Harnsäure aufweisen können (19). Zöllner gibt an, daß ein Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Harnsäurespiegel in der Literatur als fraglich gilt. Seine eigenen Untersuchungen zeigen dies ebenfalls (32).

Die Werte der Versuchspersonen A,B,D,E und F zeigen bei erhöhter oraler Saccharosezufuhr einen Anstieg, bei Maltosezufuhr einen Abfall der Werte. Da der Stoffwechsel von Fructose sich grundsätzlich von dem der Glucose unterscheidet, ist zu erörtern, inwieweit diese Kohlenhydrate einen Einfluß auf den Harnsäurespiegel im Serum und Urin haben können.

Die Fructose in der Nahrung wird vom Organismus rasch verwertet, wobei zwei Wege eingeschlagen werden können.

Der erste Weg, allerdings von geringerer Bedeutung führt von der Fructose mit Hilfe der Hexokinase-reaktion zu Fructose - 6 - phosphat und weiter zur Glycolyse.

Der zweite Weg, energetisch der wichtigere, führt in der Leber über eine spezifische Fructokinase

zu Fructose - 1 - phosphat und weiter mit der 1 - Phosphofructaldolase zu Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd. Der Energiegewinn beträgt hierbei lediglich 1 Mol ATP pro Mol Fructose, jedoch ist der Abbauweg der Fructose zu Pyruvat um zwei Schritte kürzer als der Abbau der Glucose zu Pyruvat. Außerdem wird die Fructose durch die Fructokinase ungefähr zehnmal schneller phosphoryliert als Glucose durch die Hexokinase (3).

Da die in diesem Versuch verwendeten Kohlenhydrate ein entgegengesetztes Verhalten der Harnsäurespiegel in Serum und Urin hervorrufen, ist die Frage zu stellen, welches der Grund für diesen Effekt ist.

Einerseits besteht die Möglichkeit, daß der hohe Anteil des anfallenden Fructose - 1 - phosphat die Konzentration an Ribose - 5 - phosphat bzw. 5 - phosphoribosyl - 1 - pyrophosphat ansteigen läßt. Dieses Ribosephosphat wird bekanntlich zur Synthese von Nucleinsäuren und Nucleotiden verwendet.

Zum anderen könnte eine Verminderung an AMP zu

einer verminderten Aktivität des katalysierenden Enzyms Phosphofructokinase führen. Dies zu klären, ist im Rahmen dieser Untersuchung nicht möglich.

Dennoch zeigt diese Untersuchung, daß bei erhöhter oraler Zufuhr von Saccharose der Harnsäurespiegel in Serum und Urin ansteigen kann.

V. Zusammenfassung

Die Untersuchung an gesunden jungen Versuchspersonen mit purinfreier Formeldiät und chronischer Belastung mit den Disacchariden Saccharose und Maltose zeigte, daß durch orale Zufuhr von Saccharose ein Anstieg, durch Maltose ein Abfall der Harnsäurespiegel im Serum verursacht wird. Ebenso findet man bei Saccharose im Vergleich zu Maltose eine vermehrte Harnsäureausscheidung.

VI. Literaturverzeichnis

1. Boehringer : Die Theorie des enzymatischen Tests
Boehringer Mannheim GmbH
Biochemica 1971 (37 ff)
2. Brockhaus : Brockhaus Enzyklopedie
8. Band F.A. Brockhaus
Wiesbaden 1969 (188 f)
3. Buddecke, E. : Grundriß der Biochemie
Walter de Gruyter & Co.
Berlin 1971 2
4. Deutsch-Geyer : Laboratoriumsdiagnostik
Med.wissensch.Buchreihe
der Schering AG
Berlin/Bergkamen (173,531)
5. Deutsch, E.
Geyer, G. : Laboratoriumsdiagnostik
Normalwerte und Interpretation
Verlag A. Steinkopf Berlin 1969
6. Emmerson, B.T. : Effect of oral fructose on
urate production
Reprinted from annals of the
rheumatological diseases
Vol 33 No.3 May 1974 (279)
7. Ferrier, R.J.
and Overend W.G. : Newer aspects of the Stereochemistry of Carbohydrates
aus: Quaterly Reviews
13, 265 (1959)

8. Fieser, Louis F. : Organische Chemie
und Mary Verlag Chemie GmbH Weinheim/
Bergstraße 1965 (639,1175)
9. Fischer, H.O.L. : Chemische Synthesen von
Zwischenprodukten des Zucker-
stoffwechsels
Angew. Chemie 69,413 (1957)
10. Förster, H. : Fructose induced hyperuri-
Mehnert, H. cemia
in: Lancet 1967 / II 1205
11. Ganong, William : Medizinische Physiologie
Springer Verlag Berlin, Heidel-
berg, New York
1971 (276 ff, 282)
12. Halpern, Manuel : Fructose and uric acid
Miguel, Mari J.P. aus: Lancet 1973 / I 7804
13. Hauge, M. : Heredity in gout and hyper-
Harvald, B. uricemia
in: acta med. scand. 1955 (152)
14. Henning, Norb. : Klinische Laboratoriums-
diagnostik
Urban & Schwarzenbeck
München Berlin Wien 1966 3
(134 ff, 638)
15. Lang, K. : Biochemie der Ernährung
Dr. Dietrich Steinkopf Verlag
Darmstadt 1970 2
(7 f, 16 ff, 193)

16. Liddle, L. : The enzymatic spectro-
Seegmiller, J.E. photometric method for
Laster, L. determination of uric acid
J.Lab.clin.Med. 54, 903 1959
17. Mahler, H.R. : Biological Chemistry
Cordes, E.H. Harper and Row, Publishers
New York and London 1966
18. Masson : Dictionnaire francais de mède-
cine et de biologie
Masson & Cie, Paris 6 1970 (57)
19. Mertz, D.P. : Gicht
Grundlagen-Klinik-Therapie
Georg Thieme Verl. Stuttgart
20. Mikkelsen, W.M. : The distribution of serum
Dodge, H.J. uric acid values in a popu-
Valkenburg, H. lation unselected as to gout
or hyperuricemia
Tecumseh, Michigan 1959 - 1960
in: Amer.J.Med. 1965/32 (242)
21. Narins, R.G. : Effects of Carbohydrates on
Weisberg, J.S. Uric Acid Metabolism
Myers, A.R. Metabolism, Vol. 23 No 5 1974
22. Newth, F.H. : Sugar Epoxides
in: Quaterly Rev. 13,30 (1959)
23. Prellwitz, W. : Klinisch-chemische Diagnostik
G. Thieme Verlag Stuttgart
1972 (82 f, 213)
24. Rapoport, S.M. : Medizinische Biochemie
VEB Verlag Volk u. Gesundheit
Berlin 1964 2, (489 ff)

25. Reallexikon : Reallexikon der Medizin und
ihrer Grenzgebiete 3.Band
Urban & Schwarzenberg
München Berlin Wien 1973 (H 78 f)
26. Sauer, F. : Einführendes Lehrbuch der
Biochemie für Mediziner und
Biologen
J.F.Lehmann's Verlag München
1971 (150, 197 ff)
27. Schmidt, E. : Enzym - Fibel
und F.W. Boehringer Mannheim GmbH
Biochemica 1971
28. Strominger, J.L. : Nucleotide als Zwischenpro-
dukte bei der Biosynthese von
Polysacchariden
Angew.Chemie 74, 196 1962
29. The Cyclopedia of Medicine : The Cyclopedia of Medicine,
Surgery, Specialties
Vol. six 1970 (Myers, Vict.C.)
F.A. Davis Company Philadelphia
revised 1971
30. Zemplén, G. : Neuere Richtung der Oligo-
saccharid-Synthese
in:
Aus Fortschritte der Chemie,
org. Naturstoffe II, 160 (1939)
31. Zöllner, N. : Diät bei Gicht und Harnsäure-
steinleiden
K.Thienemann Verlag Stuttgart
1973 (7 f, 13 ff)

32. Zöllner, N. : Eine einfache Modifikation
der enzymatischen Harnsäure-
bestimmung
Z.Klin.Chem. 1.Jahrg. 1963
Heft 6 (178 ff)
33. Vogel, G. : dtV - Atlas zur Biologie
Angermann, H. dtV - München 1968
Band 2 (298 ff)

L e b e n s l a u f

Ich, Hans-Jürgen R a v e n, wurde am 11.8.1947 in Braunschweig geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich in Braunschweig die Volksschule und anschließend bis Herbst 1961 das Wilhelm-Gymnasium. Vom Herbst 1961 bis Herbst 1962 besuchte ich das Kurfürst-Ruprecht-Gymnasium in Neustadt/Weinstraße. Anschließend war ich bis Herbst 1963 Schüler des Collège Cévenol in Chambon sur Lignon (Frankreich) und kehrte dann an das Kurfürst-Ruprecht-Gymnasium zurück, wo ich am 19. Juni 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Oktober 1967 bis März 1969 absolvierte ich meine Wehrpflichtzeit bei der Bundeswehr, die ich als Fahnenjunker d. Res. verließ.

Im Oktober 1969 nahm ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Naturwissenschaften auf und wechselte nach der Zulassung zum Sommersemester 1970 in das Fach Zahnmedizin über. An der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten in München studierte ich bis zum Staatsexamen im Sommersemester 1975.

Im März 1971 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Oktober 1972 die zahnärztliche Vorprüfung mit Erfolg ab.

Am 24. Juli 1975 wurde mir die Bestallung als Zahnarzt erteilt.

Seit dem 26. Mai 1972 bin ich verheiratet.

